

Zur Frage der Identität von
artspezifischen Serum- und
Organproteinen.

Aufgrund experimenteller und
immunologischer Untersuchungs-
ergebnisse.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Gerhard Joseph Theodor Thuma

aus Bacsalmas/Ungarn

27. Juli 1960



IMMUNOELEKTROPHORETISCHE STUDIEN ZUR FRAGE DER IDENTITÄT MENSCHLICHER ORGAN- UND SERUMPROTEINE

II. MITTEILUNG

F. SCHEIFFARTH, H. GÖTZ UND G. THUMA
Medizinischen Universitätsklinik, Erlangen (Deutschland)*
(Eingegangen den 4. November, 1961)

Zur Frage der Identität von Organ- und Serumproteinen liegen in der Literatur mit den verschiedensten Untersuchungsmethoden mehrere Angaben vor (siehe bei⁸). In einer jüngst publizierten Arbeit⁸ wurde aus dem eigenen Kreis mit immunoelektrophoretischer Technik ebenfalls zu diesem Problem Stellung genommen. Die dort veröffentlichten Ergebnisse wurden allerdings ausschliesslich mit einem einheitlichen Anti-Humanserum erzielt, weshalb es uns notwendig erschien, diese Befunde durch Studien mit spezifischen Anti-Organseren zu ergänzen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Es wurden im einzelnen folgende Organe von der Leiche untersucht: Leber, Niere, Milz, Herz, Skelettmuskulatur.

Von jedem dieser Organe wurden im Tierversuch spezifische Immuneren hergestellt und mit Hilfe der Immunoelektrophorese die immunologische Identität geprüft. Zum Vergleich gelangten Anti-Humanserum zur Untersuchung.

(1) *Aufbereitung der Organe*

Die Organe wurden grob zerkleinert und, je nach Blutreichtum mehr oder weniger lang in fließendem Wasser gespült. Bei den bindegewebsreichen Organen (Leber und Milz) wurden die mesenchymalen Anteile vorher abpräpariert. Die grob zerkleinerten Organe wurden erstmals unter Zugabe von aqua dest. im Multimix weiter zertrümmert. Der gewonnene Organbrei wurde abgenutscht, der Rückstand 10 Min lang bei 2500 U./Min in einer Normalzentrifuge bei Zimmertemperatur abzentrifugiert. Die überstehende haemolytische Lösung des Zentrifugats wurde verworfen, das Sediment mit Ringerlösung 1 : 1 versetzt und nochmals im Multimix zu einem feinen Brei zermahlen. Der gewonnene Organbrei wurde nun in einer Kühlzentrifuge 45 Min lang bei 16000 U./Min zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abpipettiert, mit 4%-iger Merfenlösung versetzt (1 Tropfen/1 ml Lösung) und eingeeist. Grundsätzlich wurden für die agarelektrophoretischen Untersuchungen die Organextrakte in dieser Weise verwendet. Für die Sensibilisierung (s.u.) wurden jedoch ausschliesslich frisch aufbereitete und nicht vorher eingefrorene Extrakte verwendet. Die Organextrakte wurden alsdann auf ihren Gesamteiweissgehalt geprüft. Durch gegebenenfalls notwendige Einengungsverfahren wurden im allgemeinen Eiweisslösungen mit einem Gesamteiweissgehalt von 2-4 g% hergestellt.

* Direktor Prof. Dr. N. HENNING.

(2) Herstellung der Immunsereen

Zur Sensibilisierung mit Organextrakten sowie mit Humanserum wurden insgesamt 10 Kaninchen in Versuch genommen. Von ihnen wurden 2 Tiere mit Leberextrakt, 3 mit Herzextrakt, je 1 Tier mit Niere, Milz und quergestreifter Muskulatur und 2 weitere mit dem Humanserum sensibilisiert. Der Sensibilisierungsmodus für die mit Organextrakten behandelten Tiere bestand darin, dass jedes Kaninchen am 1., 4., 7., 10., und 13. Tag je 1.0 ml des entsprechenden Organextraktes i.v. appliziert bekam, und dass nach einem injektionsfreien Intervall von 6 Tagen weitere 5 aufeinanderfolgende i.v. Injektionen von je 0.5 ml Organextrakt folgten.

Die mit Humanserum sensibilisierten Kaninchen wurden jeden 2. Tag 24 Tage lang (also 12 Einzelinjektionen) mit je 0.5 ml Humanserum immunisiert. 10 Tage nach Abschluss der Injektionsserie wurde das Immunsereum abgenommen. Ausserdem gelangte ein Anti-Humanserum vom Pferd* zur Anwendung.

(3) Geltechniken

(a) *Ouchterlony*. Auf die Technik haben wir bereits in unserer Mitteilung I hingewiesen^{7, 8}.

(b) *Immunoelktrophorese*. Einzelheiten über die Technik dieser Methode finden sich in unserer vorangegangenen Mitteilung⁸, ausserdem in der einschlägigen Literatur^{3-6, 9}. Hinsichtlich der Versuchsanordnung seien noch folgende Angaben gemacht:

Es wurde jeder Organextrakt zunächst mit Hilfe der einfachen Geldiffusionsmethode auf seinen Gehalt an präzipitierenden Antikörpern, und zwar spezifischen (mit Anti-Organserum) und eventuell auch unspezifischen (gegen Anti-Humanserum) Antikörpern, geprüft. In Fällen mit positiven Präzipitationsreaktionen wurde dann die Immunoelktrophorese vorgenommen; dabei wurden in jedem Analysensatz die einzelnen Organextrakte sowie ein standardisiertes Vergleichssereum elektrophoretisch aufgetrennt und jeweils gegen ein spezifisches Anti-Organserum sowie gegen ein Anti-Humanserum untersucht. Ausserdem wurden zur Prüfung von Verwandtschaftsreaktionen verschiedene Organe mit andersartigen Anti-Organseren getestet.

ERGEBNISSE

Zur Gewinnung der Immunsereen

Die mit Humanserum sensibilisierten Kaninchen lieferten ein Immunsereum mit folgenden Einzelkomponenten:

Eine Anti-Albuminvorfraction, eine Anti-Albuminfraktion, vier Anti- α_1 -Fraktionen, zwei schnellerwandernde Anti- α_2 -Fraktionen, zwei bis drei weitere Anti- α_2 -Fraktionen, drei Anti- β_1 -Fraktionen, die Anti- β_{2A} - und Anti- β_{2M} -Unterfraktionen, sowie eine Anti- γ -Fraktion. Die hierzu verwendeten Kaninchen haben die Sensibilisierung mit Humanserum komplikationslos überstanden.

Mit dem Anti-Humanserum vom Pferd konnten im wesentlichen folgende Komponenten des normalen Serums auspräzipitiert werden:

Eine Albuminvorfraction, drei α_1 -Fraktionen, zwei schneller wandernde α_2 -Fraktionen, drei weitere α_2 -Fraktionen, zwei bis drei β_1 -Fraktionen, die β_{2A} -, die β_{2M} -Unterfraktion und die γ -Fraktion.

* Institut Pasteur, Paris.

Bei der Sensibilisierung mit den einzelnen Organen fiel auf, dass die mit Herzextrakt sensibilisierten Tiere sehr empfindlich auf die Injektionen reagierten: Ein Kaninchen ging unmittelbar nach der dritten Injektion, also am 7. Tage nach Sensibilisierungsbeginn unter Schockerscheinungen zugrunde. Ein zweites Kaninchen verendete bereits in der Nacht nach der ersten Injektion. Das dritte hierfür eingesetzte Kaninchen wurde schliesslich in einem modifizierten Sensibilisierungsschema mit niedrigeren Einzeldosen immunisiert: Es erhielt an jedem 2. Tage 0.3 ml Herzextrakt i.v. appliziert. Unter diesen Bedingungen zeigten sich keine Auffälligkeiten. Alle anderen Tiere überstanden die Sensibilisierungsserie mit den einzelnen Organ-suspensionen zunächst ohne Komplikationen.

Jedoch war, insbesondere bei den mit Milz und Leber sensibilisierten Kaninchen, nach Abschluss der Injektionsserie in den folgenden Tagen eine deutliche Gewichtsabnahme festzustellen. Die Tiere verweigerten die Nahrung, es bildeten sich bei den meisten Kaninchen Gehörgangsekzeme und kleine Abszesse aus. Die Tiere wurden schliesslich getötet und einzelne Organe, insbesondere Leber, Lunge, Herz untersucht*. Dabei fielen bei den meisten Tieren bereits makroskopisch Abszessbildungen an der Leber, sowie eitrige Pleuritis und Pericarditis auf. Histologisch fand man lediglich einen Fibrinbelag auf den Pleuren, der dicht mit Leukozyten durchsetzt war. Am Pericard waren bei dem sonst gleichartigen Bild zwischen den Leukozyten Bakterienhaufen abgrenzbar. Es handelte sich somit um unspezifische Entzündungsformen.

Die Charakteristika der einzelnen gewonnenen Immunseren mit Bezug auf die spezifischen Organextrakte, wie auch mit Bezug auf ein jeweils mitangesetztes Humanserum werden nachfolgend im einzelnen abgehandelt.

Was die Lokalisation der jeweils vorhandenen Antikörper in den Immunseren betrifft, so liessen sich diese in allen Fällen in der γ -Fraktion nachweisen (Fig. 3b).

Ergebnisse mit der Ouchterlony-technik

Gegen Anti-Humanserum liessen sich bei allen Organextrakten eine Reihe (bis zu 7) von Präzipitationslinien nachweisen (Fig. 1a-c). Gegen die einzelnen Anti-Organseren waren bei den einzelnen Kontrollen hinsichtlich der Zahl und Intensität der Präzipitationslinien unterschiedliche Ergebnisse nachweisbar. An einem Beispiel der Antimilz-Immunseren soll kurz in den Fig. 2a, b, c die Entwicklung einzelner Antikörper gezeigt werden. Abgesehen von dieser zeitlich unterschiedlichen Entwicklung der Immunkörper bei ein und demselben Antigen, weisen aber auch die einzelnen Immunseren auf der jeweils anzunehmenden Höhe der Antikörperbildung Unterschiedlichkeiten auf. Die Diffusionsergebnisse wurden im weiteren nicht mehr beurteilt, d.h. man zog aus den Phänomenen sich schneidender oder kontinuierlich ineinander übergelender Präzipitationslinien keine Schlussfolgerungen, da in jedem Falle die Immunoelktrophorese noch vorgenommen wurde, welche ja eine weitaus bessere Differenzierung und Charakterisierung der einzelnen Eiweiss-Systeme zulässt.

Immunoelktrophoretische Ergebnisse

Im folgenden sollen die immunoelktrophoretischen Einzelergebnisse bei Auftrennung eines Organextraktes und Reaktion gegen spezifisches Anti-Organserum

* An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. ELSTER (Pathologisches Institut der Universität, Erlangen) für seine freundliche und gewissenhafte Unterstützung bestens gedankt.

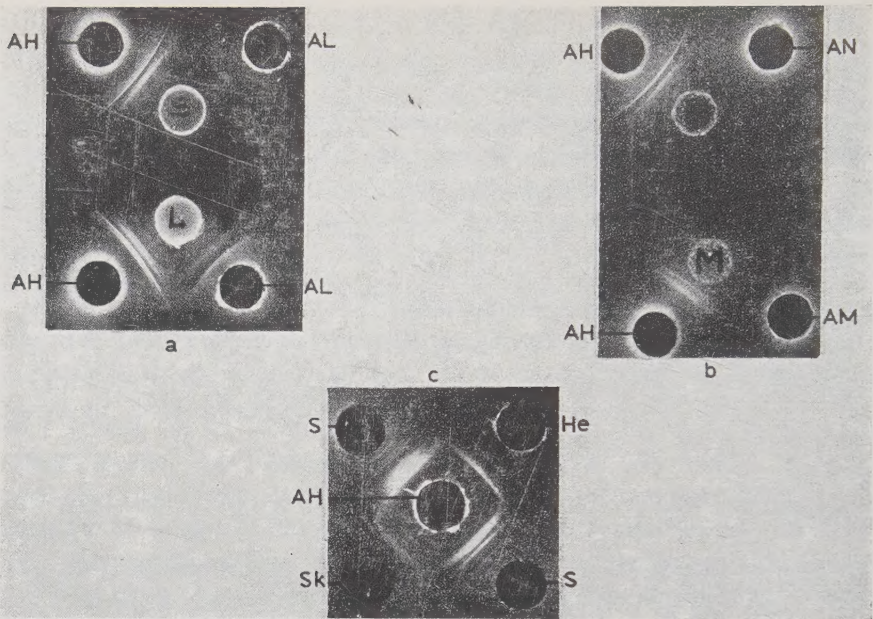


Fig. 1. Die Präzipitationsergebnisse im OUCHTERLONY-Schalentest. In (a) sind oben ein Normalserum (S) gegen Anti-Humanserum (AH) sowie gegen Anti-Leberserum (AL), unten ein Leberextrakt (L) gegen Anti-Humanserum (AH) sowie spezifisches Anti-Leberserum (AL) angesetzt. In (b) sind oben ein Nierenextrakt (N) gegen Anti-Humanserum (AH) sowie spezifisches Anti-Nierenserum (AN)*, unten ein Milzextrakt (M) ebenfalls gegen Anti-Humanserum (AH) sowie spezifisches Anti-Milzserum (AM)* angesetzt. In (c) finden sich in der Mitte ein Anti-Humanserum (AH), oben rechts ein Herzextrakt (He), unten links ein Extrakt aus Skelettmuskulatur (Sk), links oben und rechts unten je ein Normalserum vom Menschen (S).

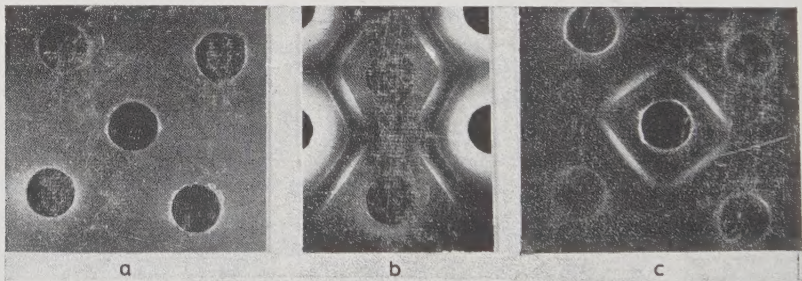


Fig. 2. Die Entwicklung der Immunkörper am Beispiel der Sensibilisierung eines Kaninchens mit Milzextrakt, u. zw. in (a) 7 Tage, in (b) 15 Tage und in (c) 30 Tage nach Sensibilisierungsbeginn.

und gegen Anti-Humanserum wie auch bei Auftrennung eines standardisierten Humanserums gegen Organextrakt und gegen Anti-Humanserum wiedergegeben werden.

Leber

Mit einem spezifischen Anti-Leberserum (Fig. 3a) lassen sich gegen Leberorgan-

* Es handelt sich bei dem spezifischen Anti-Nierenserum sowie bei dem spezifischen Anti-Milzserum um die erste Serumprobe nach Sensibilisierungsbeginn.

extrakt meist zwei schwache Präzipitationslinien im Bereich der mit den α_2 -Globulinen vergleichbaren Proteine nachweisen. Ausserdem fällt eine stark auspräzipitierte, von der Auftragsstelle bis weit in den Bereich der γ -Globuline ziehende Fraktion auf. Gegen Normalserum lässt sich mit dem Anti-Leberserum eine stark auspräzipitierte Fraktion von der Auftragsstelle anodenwärts verlaufend (α_2 -?), nachweisen. Gegen ein Antinormalserum präzipitieren mit dem Organextrakt folgende Kompo-

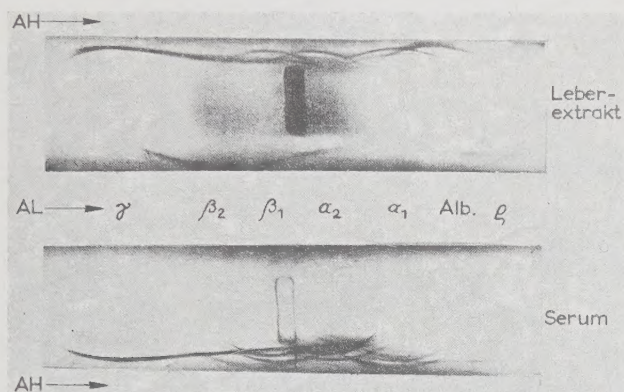


Fig. 3a. Oben ein Leberextrakt, rechts ein Humanserum, die im Agargel elektrophoretisch getrennt und jeweils gegen ein Anti-Humanserum sowie gegen ein spezifisches Anti-Leberserum getestet wurden. AH = Anti-Humanserum; AL = Anti-Leberserum.

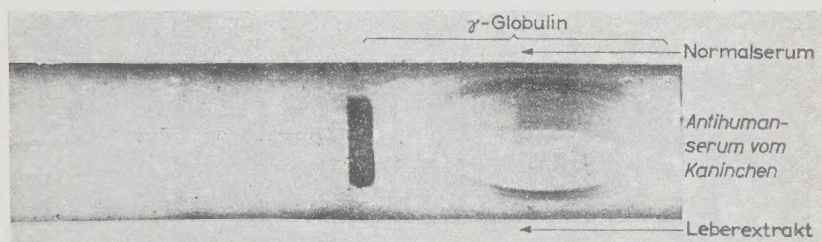


Fig. 3b. Immunoelktrophorese eines Anti-Humanserums vom Kaninchen, das einerseits mit einem Normalserum, andererseits mit einem Leberextrakt reagierte. Man erkennt eindeutig im γ -Globulinbereich jeweils eine Reihe von Präzipitationslinien, die gegen Serum stärker ausgeprägt sind als gegen Leberextrakt.

nenten aus: eine Albuminfraktion, sowie meist auch eine vor den Albuminen wandernde Komponente, zwei α_1 -Fraktionen, bis zu drei α_2 -Fraktionen, eine β_1 -Komponente, eine ganz schwache β_2 -Fraktion, sowie die γ -Fraktion.

Niere (Fig. 4)

Mit einem spezifischen Anti-Nierenserum ergeben sich folgende Präzipitationslinien: Eine im Bereich der Albumine, eine weitere, etwa mit den α_1 -Globulinen des Serums vergleichbare, 1–3 um die Auftragstelle gelagerte, aber mehr kathodenwärts ausgezogene Präzipitationslinien, eine stark ausgeprägte vom α_2 - bis weit in den γ -Globulinbereich verlaufende, schliesslich eine schwach verlaufende in etwa dem β_2 -Makroglobulin des Serums entsprechende Präzipitationslinie. Gegen das Normalserum

liessen sich mit den gleichen Immunsereen eine schneller wandernde α_2 -Fraktion, eine (1-2) β_1 -Fraktion, die β_{2M} -Fraktion und eine der β_{2A} -vergleichbaren Fraktion nachweisen. Mit einem Anti-Humanserum konnten eine Albuminfraktion, eine lang ausgezogene vom α_2 -Bereich bis vor die Albuminfraktion ziehende Präzipitationslinie, ein bis zwei α_1 -Fraktionen, ein bis zwei α_2 -Fraktionen, eine β_1 -Fraktion, eine

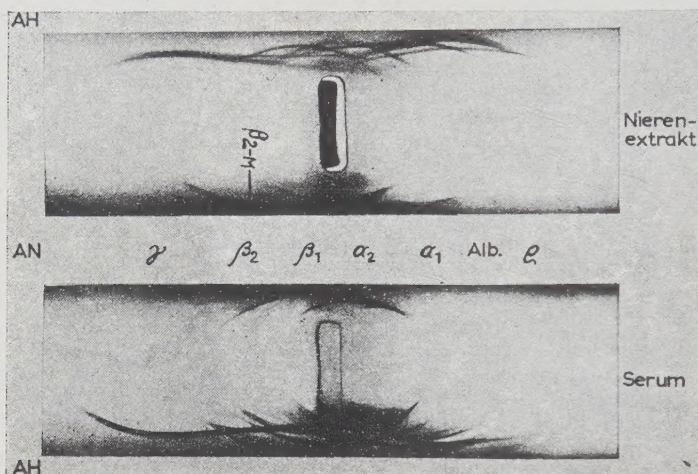


Fig. 4. Immunoelektrophoretische Analysen oben eines Nierenextraktes gegen Antinormalserum (AH) sowie gegen Anti-Nierenserum (im mittleren Kanal), unten eines Serums, ebenfalls gegen Anti-Nierenserum und gegen Antinormalserum. AH = Anti-Humanserum (Antinormalserum); AN = Anti-Nierenserum.

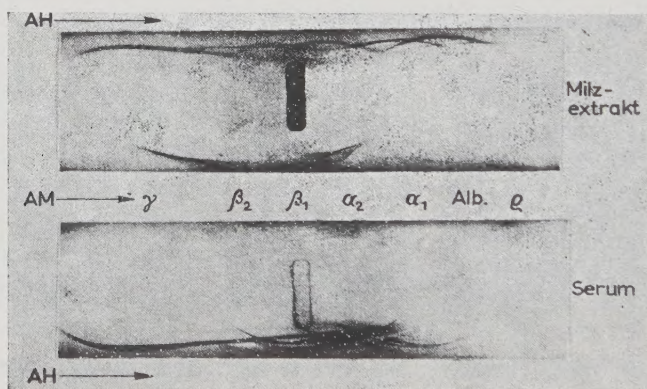


Fig. 5. Immunoelektrophoresen eines Milzextraktes (oben im Photo), verglichen mit einem Serum. Beide wurden sowohl gegen Antinormalserum als auch gegen Anti-Milzserum getestet. AH = Anti-Humanserum; AM = Anti-Milzserum.

aus dem α_2 -Bereich bis über den β_1 -Bereich langgestreckte, feine Präzipitationslinie, sowie die γ -Fraktion nachweisen.

Milz (Fig. 5)

Mit einem spezifischen Anti-Milzserum lassen sich eine Albuminfraktion, zwei α_1 -Komponenten, ein bis zwei α_2 -Fraktionen, sowie eine stark auspräzipitierte Linie

vom α_2 -Bereich bis weit in den γ -Globulinbereich verlaufend, nachweisen. Gegen ein Normalserum bilden sich nur eine schneller wandernde α_2 - und mehrere (bis zu 4) feine α_1 -Präzipitationslinien aus. Mit einem Anti-Humanserum ergibt sich eine Albuminfraction, eine aus dem α_1 -Bereich bis vor die Albumine langgezogene Präzipitationslinie, zwei α_1 -Fraktionen, ein bis drei α_2 -Komponenten, zwei β_1 -Fraktionen, ferner fällt eine Präzipitationslinie auf, die sich aus einer der α_1 -Fraktionen kontinuierlich durch den α_2 -Bereich bis in die γ -Globulinzone erstreckt. Schliesslich wird auch ein γ -Globulin auspräzipitiert.

Herz (Fig. 6)

Mit einem spezifischen Anti-Herzserum lässt sich trotz mehrfacher Einzeluntersuchungen und trotz Variationen in der Konzentration des Antigens jedesmal ausschliesslich die Albuminfraction auspräzipitieren. Mit demselben Immunsrum wird

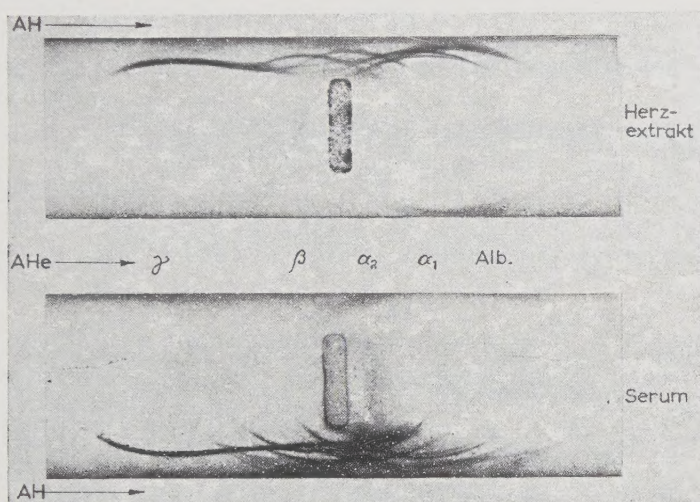


Fig. 6. Immunoelektrophoresen eines Herzextraktes (links im Bild) und eines Normalserums vom Menschen widergegeben. Im Längskanal zwischen beiden Substraten befand sich Anti-Herzserum, in den ausseren Längskanälen Antinormalserum. AH = Anti-Humanserum; AHe = Anti-Herzserum.

auch gegen Normalserum ausschliesslich das Albumin auspräzipitiert. Mit einem Anti-Humanserum werden gegen den Herzextrakt eine Albuminfraction, zwei α_1 -Komponenten, zwei bis drei α_2 -Fraktionen, ein bis zwei β_1 -Fraktionen, eine feine aus dem α_2 - bis in den β_1 -Bereich verlaufende Fraktion, sowie die γ -Globulinfraktion dargestellt.

Skelettmuskulatur

Die Immunsereen mit Skelettmuskulatur waren praktisch nicht zu verwerten, d.h. es ergab sich keine Reaktion zwischen dem Organextrakt und den Immunsereen, gegen Menschenserum lediglich eine im Bereich der α_2 -Fraktion gelegene Präzipitationslinie. Die Präzipitationslinien, die bei Reaktion des Muskelextraktes mit Anti-Humanserum entstanden, sind in unserer früheren Mitteilung⁸ bereits dargelegt und besprochen.

Die Immunoelektrophoresen einzelner Organextrakte gegen unspezifische Anti-

Organseren zeigten, wie aus Fig. 7 hervorgeht, dass auch gegen nicht spezifische Immunseren Präzipitationsphänomene entstehen. So lassen sich bei der hier vorliegenden Versuchsanordnung z. B. mit einem Anti-Milzserum gegen Niere 6 Präzipitationslinien, mit einem Anti-Leberserum gegen Niere mindestens 3 und mit einem Anti-Herzserum gegen Niere ebenfalls mindestens 3 Linien darstellen. Desgleichen kommt es bei Ansatz eines Anti-Milzserums gegen Leberextrakt zur Ausbildung

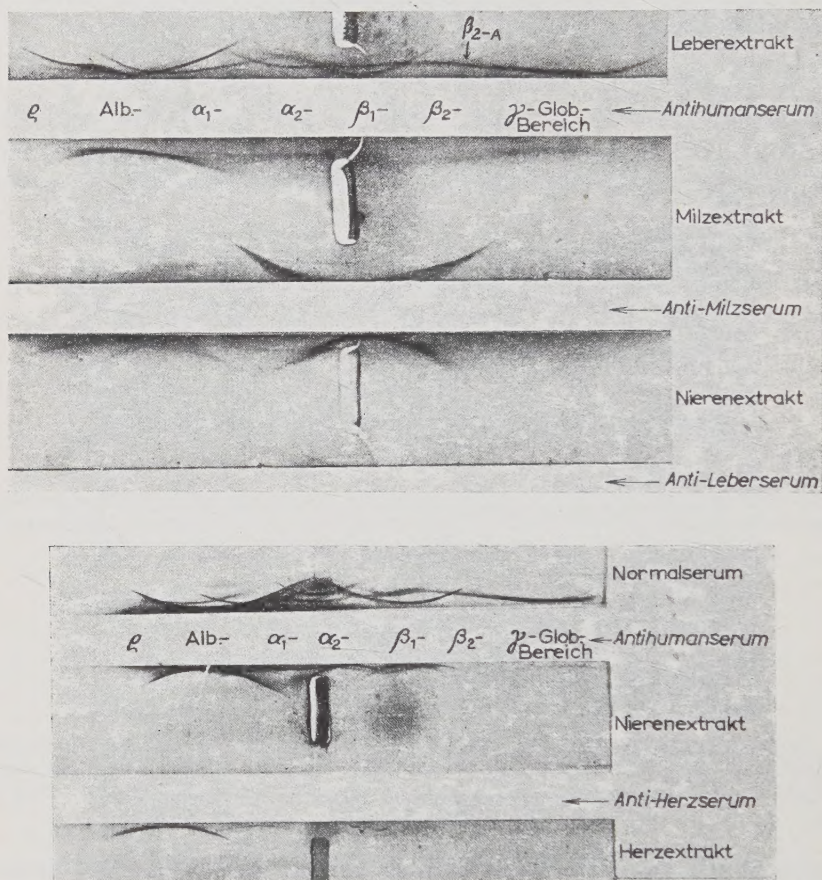


Fig. 7. Immunoelktrophoresen verschiedener Organextrakte, die gegen spezifische und auch völlig unspezifische Anti-Organseren getestet wurden. Man erkennt bei diesen Versuchsanordnungen die Bildung von Präzipitationslinien auch mit nicht-spezifischen Immunseren i.S. der immunologischen Verwandtschaftsreaktion.

mehrerer Präzipitationslinien. Andere Kreuzreaktionen, wie z.B. Anti-Herz gegen Skelettmuskulatur, lassen so deutliche Präzipitatbildungen nicht erkennen.

DISKUSSION

Zur Gewinnung der Immunseren

Was die Anti-Humanserum vom Kaninchen bzw. Pferd betrifft, so muss festgestellt werden, dass prinzipielle Unterschiedlichkeiten nicht vorliegen. Auffällig war

nur, dass mit dem Anti-Humanserum vom Kaninchen gegen die elektrophoretisch aufgeschlossenen Organextrakte meist mehr Präzipitationslinien darstellbar waren, als mit Anti-Humanserum vom Pferd.

Die beschriebene Überempfindlichkeit der Versuchstiere ausschliesslich gegen Herzextrakt ist wahrscheinlich im Sinne einer Toxinwirkung zu deuten, zumal diese Reaktion in einem Fall bereits nach der 1. Injektion auftrat.

Zu den immunoelektrophoretischen Ergebnissen

Grundsätzlich wird hier – wie in unseren früheren Studien⁸ – wieder aufgezeigt, dass zumindest die im Agar gewanderten Organproteine mit Serumeiweissen immunologisch verglichen werden können, weil sie mit einem Anti-Humanserum Präzipitate bilden. Interessant ist allerdings bei Vergleich der Reaktionen zwischen einem Anti-Humanserum und dem spezifischen Anti-Organserum, dass in allen Fällen grundsätzliche Unterschiede in der Anordnung und Intensität der Präzipitationslinie imponieren. Es fiel dabei auf, dass mit den Anti-Organseren starke Präzipitate im Bereich der β - und der langsamer wandernden γ Fraktionen und erst in zweiter Linie gegen Albumin und α -Proteine nachgewiesen werden konnten. Eine Ausnahme stellt das Antiserum gegen Herzmuskulatur dar. Mit diesem lässt sich sowohl gegen spezifischen Herzextrakt, als auch gegen Humanserum vorwiegend Albumin auspräzipitieren, während Globuline nur in den einzelnen Untersuchungen und sehr schwach auspräzipitiert wurden. Man kann eine Erklärung darin finden, dass die Antikörperbildung gegen die Organextrakte, entsprechend der quantitativen Zusammensetzung der Antigensuspension quantitativ unterschiedlich ausfallen. Die meisten der hier untersuchten Organextrakte zeigten nach einfacher elektrophoretischer Analyse den grössten Proteinanteil im Bereich der β -Globuline. Hierdurch wird sicher auch das Präzipitationsoptimum für jedes Eiweiss-System verändert, wodurch wiederum die unterschiedlichen Resultate erklärt werden können. Die Tatsache, dass einerseits die verschiedenen Organextrakte sowohl mit spezifischen Anti-Organseren als auch mit einem Anti-Humanserum, und dass andererseits ein Serum sowohl gegen Anti-Humanserum als auch gegen die verschiedenen Anti-Organseren Präzipitate bilden, beweist, dass zumindest für die korrespondierenden präzipitierenden Proteine eine immunologische Identität besteht. Festgehalten werden muss dabei, dass immunoelektrophoretische Kriterien für das Vorhandensein von Makroglobulinen im β - und γ -Bereich (β_{2A} -Fraktion, β_{2M} -Fraktion) vielfach vermisst werden. Wir konnten lediglich im Leberextrakt eine β_{2A} -Fraktion (Fig. 7) und nur noch in einzelnen Nierenextrakten eine der β_{2M} -Fraktion entsprechende Komponente aufzeigen (Fig. 4). Ausserdem dürften die Eiweisskonzentrationen des jeweiligen Extraktes und die Erschliessung des Organes durch die Aufbereitung eine nicht unwesentliche Rolle spielen.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die in vorliegenden Studien verwendeten Anti-Organseren nicht nur mit dem spezifischen, d. h. mit dem zur Sensibilisierung verwandten Antigen (= Organextrakt), sondern auch mit anderen Organextrakten immunologische Reaktionen ergaben. So fiel vor allem auf, dass Anti-Milz- und Anti-Leberserum, desgleichen Anti-Nierenserum auch gegen andere Organe in praktisch quantitativ unverändertem Masse wie gegen einen spezifischen Organextrakt Präzipitationsreaktionen auslösen. Man kann daraus schliessen, dass in den verschiedenen Organen einer Spezies wenigstens einzelne untereinander immunologisch identische

Eiweisskörper vorhanden sein müssen. Das würde in jedem Falle eine Organspezifität in Zweifel stellen und weiterhin für die Proteinverwandtschaft von Eiweisstrukturen innerhalb einer Spezies sprechen. Zu dieser Frage der immunologischen Organspezifität bzw. der Identität von Proteinen der Gewebe und entsprechender Körperflüssigkeiten wurde bereits von verschiedenen Autoren Stellung genommen: So beurteilt DOERR¹ die Frage der Organspezifität sehr kritisch. Er bezweifelt auf Grund seiner eigenen Untersuchungen², dass sich in jedem Organ nur ein und dieselben charakteristischen Antigene vorfinden, deren immunologische Funktionen von der Artzugehörigkeit des Organismus weitgehend unabhängig seien und somit einzig und allein vom Stoffwechsel und der physiologischen Leistungen eben dieser Organe bestimmt würden. Auf der anderen Seite zeigt auch die Artspezifität Abstufungen, die sich insbesondere bei den Proteinen der Gewebe auswirken.

Offen bleiben muss allerdings bei unseren Schlussfolgerungen, inwieweit eine relative Hyperimmunisierung mit Auftreten von Nebenpräzipitinen bei der Gewinnung der Anti-Organseren zu einer Despezifizierung der Immunseren geführt haben kann. Bekanntlich lassen sich mit solchen Immunseren auch Reaktionen mit zwar nahe verwandten aber nicht streng spezifischen Proteinen nachweisen. Es wurden zwar in vorliegenden Untersuchungen in jedem Falle auch hohe Verdünnungen der Immunseren verwendet—in verdünnten Immunseren sind Nebenpräzipitine weitgehend ausgeschaltet—jedoch wurden keine bereinigenden Absorptionsreaktionen durchgeführt.

Aus demselben Grund lässt sich auch nicht in genügendem Masse sichern, ob in den hier untersuchten Organextrakten neben solchen Proteinen, die mit Serumproteinen vergleichbar sind, noch Eiweisse enthalten sind, welche ausschliesslich organspezifisch wären.

Es ist dennoch wahrscheinlich, dass eine Identität der jeweils auspräzipitierten Organprotein- und Serumproteinsysteme vorliegt. Die einzelnen Organe unterscheiden sich dabei ausschliesslich durch ihre relativ unterschiedliche Zusammensetzung an Proteinen.

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegenden Analysen wurde gezeigt, dass eine Reihe von Proteinen von verschiedenen Organextrakten mit arteigenen Serumproteinen immunologisch identisch sind, da ein Anti-Humanserum mit dem Organextrakt und weiterhin ein Anti-Organserum mit den Serumproteinen entsprechende Präzipitationsreaktionen liefern. Die einzelnen Organe zeigen zwar für sie typische Charakteristika; diese bestehen aber im wesentlichen in der unterschiedlichen relativen Proteinzusammensetzung. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Anti-Organseren mit den verschiedensten Organextrakten Präzipitationsreaktionen ergeben. In der Diskussion wird u. a. auf die Frage der Organspezifität eingegangen.

SUMMARY

IMMUNOELECTROPHORETIC INVESTIGATION OF THE IDENTITY OF HUMAN TISSUE PROTEINS AND SERUM PROTEINS

Analyses are given which show that a number of proteins from extracts of various organs are identical with serum proteins as regards their immunological reactions. This follows from the finding that an anti-human serum reacts with the

organ extract and an anti-organ serum with the serum proteins to form corresponding precipitates. The individual organs do in fact show typical electrophoretic and immunoelectrophoretic characteristics; essentially these only consist in the different relation of proteins. Furthermore it could be shown that anti-organ sera give precipitates with the most widely differing organ extracts. In the discussion the question of organ specificity is dealt with among other topics.

LITERATUR

- ¹ R. DOERR, *Handbuch der pathologischen Mikroorganismen*, 3. Aufl., Bd. I, 1929, S. 803.
- ² R. DOERR, *Allergie und Anaphylaxie, Antikörper*, I. Teil, Springer Verlag, Wien, 1947, S. 103.
- ³ H. GÖTZ, G. BERG UND F. SCHEIFFARTH, *Z. Immunitätsforsch.*, 114 (1957) 72.
- ⁴ P. GRABAR, *Bull. soc. chim. biol.*, 36 (1954) 65.
- ⁵ P. GRABAR, *Deut. med. Wochschr.*, 79 (1954) 1916.
- ⁶ P. GRABAR UND C. A. WILLIAMS, *Biochim. Biophys. Acta*, 10 (1953) 193; 17 (1955) 67.
- ⁷ Ö. OUCHTERLONY, *Progr. in Allergy*, 5 (1958) 1.
- ⁸ F. SCHEIFFARTH, H. GÖTZ UND G. SCHERNTHANER, *Clin. Chim. Acta*, 6 (1961) 481.
- ⁹ G. SCHWICK, *Laborat. Bl. Behringwerke*, (1958) 11.

Clin. Chim. Acta, 7 (1962) 355-365

Lebenslauf

Am 23. 12. 1933 wurde ich, Gerhard Joseph Theodor Thuma, als erstes von vier Kindern der Eheleute Dr. med. Paul Thuma und Erna Thuma, geb. Fehrer in Bacsalmas/Ungarn geboren.

Ich besuchte vier Jahre die Volksschule in Bacsalmas/Ungarn. Durch die Kriegsergebnisse mußten meine Eltern im Oktober 1944 Ungarn verlassen. In Neumarkt/Opf. trat ich 1947 in die Oberrealschule mit Gymnasium ein und bestand im Juli 1954 das Abitur. Anschließend begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen das medizinische Studium und legte nach fünf Semestern im April 1957 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach weiteren sechs Semestern medizinischen Studiums an der Universität Erlangen bestand ich am 12. Juli 1960 das medizinische Staatsexamen.

